

細胞集団が移動方向を調節して組織を形作る、新しい仕組みを発見

概要

新田 昌輝 生命科学研究科研究員、上村 匡 同研究科教授、杉村 薫 京都大学物質-細胞統合システム拠点 特定拠点准教授のグループは、細胞が器官を形作る際に動いていくメカニズムの一端を明らかにしました。シヨウジョウバエを対象に検証した結果、Dachsous(ダクサス)という膜貫通タンパク質を多く含む細胞に向かい他の細胞が移動していくことが分かりました。体がどのように作られていくのか、その根本的なメカニズムの理解に貢献する成果です。論文は9月12日、*Developmental Cell* に掲載されました。

1. 背景

一個の卵から生物の体ができあがる発生過程では、細胞が適切な箇所へ移動し機能的な器官を形作ります。例えば、心臓の弁が形成される過程では、細胞の集団が方向性をもって移動することが知られています。非典型的カドヘリン¹ ダクサスはこのような細胞集団の移動を制御すると考えられており、機能が損なわれると心臓の弁の形態が異常になり、僧帽弁逸脱症の原因となることが報告されています(図1)。しかしながら、ダクサスが細胞集団の移動を制御するメカニズムは完全には解明されておらず、また、子宮内で発生が進むヒトやマウスでそのメカニズムを詳細に研究することは技術的に困難でした。

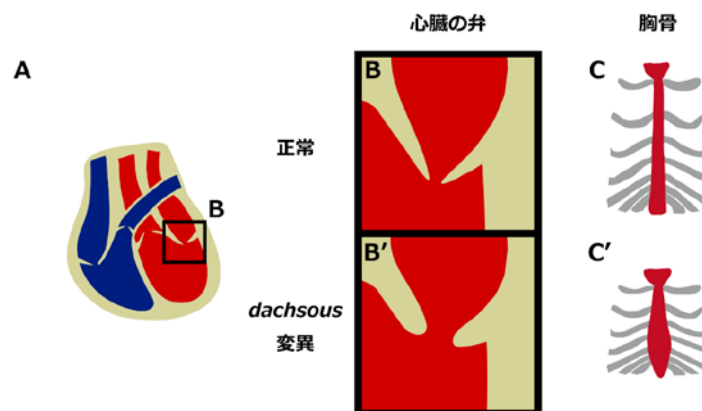


図1. ダクサス遺伝子の突然変異によって心臓の弁や胸骨の形が異常になる

(A) ヒトの心臓の模式図。黒のボックスで囲んだ領域が弁。正常な弁の形態が (B)。ダクサス遺伝子の突然変異による弁の形態の異常 (B')。ダクサス遺伝子が変異すると弁が短くかつ厚くなる。(C と C') マウスの胸骨と肋骨。胸骨は赤、肋骨は灰色。ダクサス遺伝子が変異すると胸骨が短くかつ幅広くなる (C')。

¹ 細胞膜上に存在し、細胞同士の接着や細胞間の情報伝達を担う分子

2. 研究手法・成果

ダクサスは細胞膜を貫通するタンパク質で、ヒトからシロウジョウバエまで様々な動物の発生過程で機能します。本研究ではシロウジョウバエの皮膚の細胞 (larval epidermal cells; LECs) が示す集団移動をモデルとして、ダクサスによる細胞の集団移動の仕組みを研究しました。

さなぎになると、皮膚の細胞は互いに密に接着した状態を保ちつつ、体の後方に向かって移動します (図2)。この細胞集団の移動は体の表面で起き、かつ、さなぎはほとんど運動しないため、ライブイメージングによる解析を行いやすいことがシロウジョウバエを用いる利点です。生きた個体内での皮膚細胞の移動やダクサスタンパク質のふるまいを観察し、得られた画像データの定量的な解析を行いました。その結果、ダクサスによって移動する細胞集団の中では、移動方向に沿って、さなぎの後側の細胞ほど細胞膜上のダクサスの量が多いことが分かりました。さらに、移動する細胞集団の中で、各々の細胞は隣接する細胞が持つダクサスの量を感じ、ダクサスをより多く持つ細胞に向かって移動することが分かりました。従って、皮膚の細胞は、移動する細胞集団内に存在するダクサスの細胞間量差を読み取ることによって、集団の移動方向を決めていることを明らかにしました (図3)。

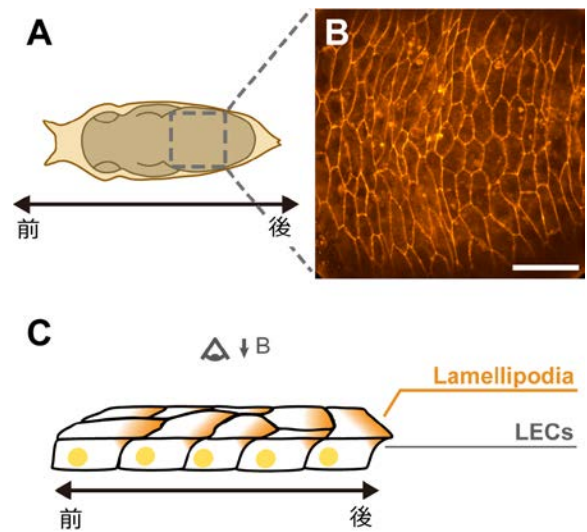


図2. 皮膚細胞の移動

Cは後側に移動している皮膚の断面図。皮膚の細胞は仮足 lamellipodia (オレンジ色) を形成し、後側に移動する。

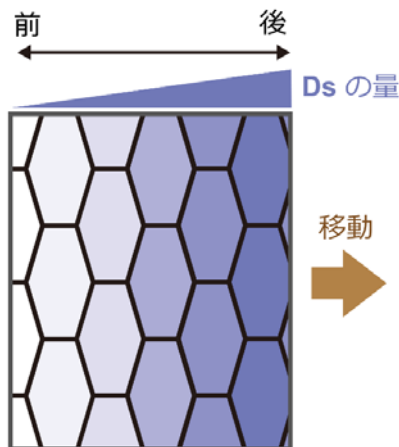


図3. ダクサスが細胞集団の後側への移動を制御するメカニズム

皮膚を背側から見下ろした模式図。ダクサスによって移動する集団の後方に位置する細胞ほど細胞膜上のダクサス量は多い。細胞はこのダクサスの細胞間量差を読み取り、細胞の後側にのみ仮足を形成し、一方向的な移動がおこる。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で着目したダクサスはシロウジョウバエからヒトまで多くの動物で器官の形成に関与することが知られています。この成果は、細胞の集団移動が支える器官形成の研究に新しい展開を与えました。従来知られていた集団移動の向きを決めるメカニズムでは、移動する細胞集団の外からの刺激が注目されていました。しかし、本研究によって移動する細胞集団自身の中でのダクサスの細胞間量差が、一方向への移動に重要な役割を果たすメカニズムが明らかになりました。このメカニズムは、原理的には集団外からの情報がなくとも、方向性を持った集団の移動を駆動できることを示唆しています。今後、体の構造を作り出す原理や、その異常が引き起こす病気の原因がより詳しく明らかになることが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は日本学術振興会・特別研究員制度、科学技術振興機構（JST）・戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）、さきがけ（PRESTO）、三菱財団・自然科学研究助成、文部科学省科学研究費補助金・新学術領域「運動超分子マシナリーが織りなす調和と多様性」、および研究開発施設共用等促進費補助金／生命動態システム科学推進事業「多次元定量イメージングに基づく数理モデルを用いた動的生命システムの革新的研究体系の開発・教育拠点」の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Difference in Dachsous levels between migrating cells coordinates the direction of collective cell migration

著者：新田 昌輝、杉村 薫、上村 匡

掲載誌：*Developmental Cell*